

# Idol: 一个新的通过转录后途径调节低密度脂蛋白受体的蛋白

高明明 综述, 刘国庆 审校

(北京大学医学部心血管研究所, 北京市 100191)

[关键词] Idol; 低密度脂蛋白受体; 肝脏 X 受体; PCSK9; E3 泛素连接酶

[摘要] 肝脏的低密度脂蛋白受体(LDLR)是清除血浆低密度脂蛋白(LDL)的主要途径,并且是一个非常重要的心血管系统疾病的治疗靶点。LDLR 的表达量受到转录和转录后两方面的调控。这里介绍一种新近发现的、通过泛素化作用经转录后途径调控 LDLR 的蛋白 Idol(inducible degrader of the LDLR)。Idol 是一个肝脏 X 受体(LXR)的靶分子,具有 E3 泛素连接酶活性,可以介导 LDLR 的泛素化,并在溶酶体降解。Idol 还有另外两个 LDLR 家族的靶蛋白 VLDLR 和 ApoER2。尽管 Idol 和前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)存在着很多相似之处,但它们在调控 LDLR 的途径上是不同的。最近的工作显示 Idol 与人类的 LDL 水平有关,Idol 可能在人类的血脂代谢有重要作用。

[中图分类号] R3

[文献标识码] A

## Idol: a New Protein that Can Post-transcriptional Degrade LDLR

GAO Ming-Ming, and LIU Guo-Qing

(Institute of Cardiovascular Science, Health Science Center of Peking University, Beijing 100191, China)

[KEY WORDS] Idol; Low Density Lipoprotein Receptor; Liver X Receptor; PCSK9; Ubiquitin E3 Ligase

[ABSTRACT] The hepatic low-density lipoprotein receptor (LDLR) pathway is essential for clearing circulating LDL and is an important therapeutic target for treating cardiovascular disease. Abundance of the LDLR is subject to both transcriptional and non-transcriptional control. Here, we highlight a new post-transcriptional mechanism for controlling LDLR function via ubiquitination of the receptor by the inducible degrader of the LDLR (Idol). Idol is a recently identified transcriptional target of the liver X receptors (LXR), acting as an E3-ubiquitin ligase. Idol promotes ubiquitination of the LDLR, thereby marking it for lysosomal degradation. Idol also targets two related lipoprotein receptors, the very low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein E receptor 2. Despite several similarities, the Idol and PCSK9 pathways for controlling LDLR abundance seem independent of each other. Recent work has also suggested links between Idol and human LDL levels, thereby highlighting the possible role of Idol in human lipoprotein metabolism.

LDLR 是决定血浆胆固醇水平的主要蛋白之一。这个细胞膜表面的受体蛋白主要表达在肝脏,能够通过受体介导的内吞作用摄取血浆的低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)<sup>[1]</sup>。人类的家族遗传性高胆固醇血症就是由于 LDLR 的基因突变所致<sup>[2]</sup>。LDLR 缺陷的小鼠也表现为高胆固醇血症,是一个应用非常广泛的动脉粥样硬化易感模型<sup>[3]</sup>。LDLR 的水平受到转录和转录后两方面的调控。当细胞内的胆固醇水平较低时,转录因子固醇调节元件结合蛋白-2(SREBP-2)能够通过诱导 LDLR 的转录使其 mRNA 水平上

调<sup>[4]</sup>。LDLR 也受到转录后调控。SREBP 能诱导 PCSK9 的表达,PCSK9 可以在蛋白水平下调 LDLR<sup>[5]</sup>。PCSK9 与 LDLR 的胞外段结合,通过网格蛋白介导的内吞作用使 LDLR 内陷入胞浆,并转运到溶酶体降解<sup>[6-8]</sup>。2009 年,美国加州大学洛杉矶分校 Tontonoz 研究组<sup>[9]</sup>发现了另外一种重要的转录后调控 LDLR 的蛋白 Idol。Idol 具有 E3 泛素连接酶活性,像 PCSK9 一样可以在蛋白水平降低 LDLR,但是它们介导 LDLR 降解的途径不是一致的<sup>[10,11]</sup>。本综述将介绍目前对 Idol 的研究现状,包括它的发现历史、调控机制、结构基础以及主要生理功能,并

[收稿日期] 2013-06-13

[作者简介] 高明明,博士研究生,研究方向为脂代谢紊乱与动脉粥样硬化, E-mail 为 g. m0515@163. com。通讯作者刘国庆,教授,教育部长江学者,博士研究生导师,研究方向为脂代谢紊乱与动脉粥样硬化, E-mail 为 georgeliu@bjmu. edu. cn。

探讨 Idol 与 PCSK9 在调控 LDLR 的途径中的异同, 以及 Idol 可能存在的临床价值。

## 1 Idol 的发现及其转录调控

细胞内的胆固醇水平由内源性的生物合成、胆固醇的外流以及胆固醇的内吞作用决定。这个平衡很大程度上受到两个转录因子家族的调控。他们是 SREBP1/2 和 LXR $\alpha/\beta$ <sup>[12,13]</sup>。当细胞内的胆固醇水平降低时, 可以激活 SREBPs, 诱导 LDLR 等胆固醇合成相关基因表达上调。相反, 当细胞内胆固醇水平上升时, 能够激活 LXR 并诱导胆固醇外流相关基因表达的上调。

2009 年 Zelcer 等<sup>[9]</sup>在多种不同的细胞系中发现 LXR 除了能诱导胆固醇外流相关基因表达上调外, 还能影响细胞通过 LDLR 途径摄取胆固醇。在这些细胞系中 LXR 的激动剂 GW3965 以及 T0901317 可以明显抑制细胞结合和摄取 LDL, 虽然不影响 LDLR 的 mRNA 表达, 但可以显著降低它的蛋白水平。LXR 激动剂的这种转录后调控 LDLR 的效应在 LXR 缺陷的成纤维细胞及巨噬细胞中消失。可见 LXR 的激活可以转录后下调 LDLR 水平。

通过 LXR 的转录组研究及候选基因分析, 发现了一个 E3 泛素连接酶 MYLIP (重命名为 Idol) 能介导 LXR 转录后下调 LDLR 的效应。之前已经在培养的中枢神经元上发现 Idol/MYLIP 能与肌球蛋白调节轻链结合, 抑制神经元的生长<sup>[14]</sup>。但那时还没有发现它在脂代谢中的作用, 它的泛素化靶蛋白也没有报道。

小鼠和人的 Idol 基因启动子区都有一个 LXR/RXR 异源二聚体的结合位点。无论是体外培养的多种细胞系还是体内的多种组织, LXR 的激动剂都能使 Idol 的 mRNA 水平上调<sup>[9]</sup>。奇怪的是, 尽管在人的肝细胞系 LXR 激动剂可以很大程度诱导 Idol 的表达, 小鼠的肝脏 Idol 基因并没有对 LXR 的激动剂产生明显反应<sup>[9]</sup>。可见不同的组织器官中可能存在着不同的机制调节 Idol 对 LXR 的反应性。

很多实验证实, 细胞过表达 Idol 可以像 LXR 激动剂一样下调 LDLR 的蛋白水平并抑制 LDL 的摄取<sup>[9]</sup>。敲低 Idol 会出现相反的效果。利用 Idol 敲除的 ES 细胞的实验进一步证实 LXR 是需要 Idol 的参与调解 LDLR 水平的<sup>[15]</sup>。Idol 敲除的胚胎干细胞在去胆固醇的培养条件下, LDLR 的蛋白水平及对 LDL 的摄取升高, 并且 LDLR 不受 LXR 的调控。可见 LXR 介导的 LDLR 下调是依赖于 Idol 的。

Do 等<sup>[16]</sup>利用人的肝细胞系及小鼠巨噬细胞系, 发现血浆中 FGF21 可以降低 Idol 的 mRNA 及蛋白水平, 提高 LDLR 的稳定性, 升高其蛋白水平。但是 Scotti 等<sup>[17]</sup>同样用人的肝细胞系和小鼠的巨噬细胞系实验, 没有发现 FGF21 调控 Idol 的表达。FGF21 与 Idol 的关系还需要进一步验证。另外 Npc1 和 ApoE 双敲小鼠的肝脏 Idol 表达明显上调<sup>[18]</sup>, Engelking 等<sup>[19]</sup>发现抑制小肠胆固醇吸收的药物依折麦布能通过 LXR 下调 Idol 的表达。

## 2 Idol 的蛋白结构

Idol 由 455 个氨基酸组成, 含有两个不同的结构域: 一个是 N-末端的 FERM 结构域, 另一个是 C-末端的 RING 结构域<sup>[14]</sup>。FERM 结构域是 ERM 家族的一员, 能够介导蛋白之间的相互作用<sup>[20]</sup>。RING 结构域具有 E3 泛素连接酶活性<sup>[21]</sup>。有趣的是, Idol 是目前唯一的同时具有 FERM 结构域和 RING 结构域的蛋白<sup>[22]</sup>。

研究显示, Idol 的 FERM 结构域和 RING 结构域发挥着不同的作用。RING 结构域可以将 LDLR 泛素化<sup>[23,24]</sup>。泛素化修饰涉及泛素激活酶 (E1)、泛素结合酶 (E2) 和泛素连接酶 (E3) 的一系列反应。在大约 40 个 E2 泛素结合酶中, Idol 的 E2 同伴是 UBE2D<sup>[24]</sup>。Idol 也和其他包含 RING 的泛素连接酶一样, 要通过 RING 结构域形成同源二聚体。Pull down 实验也证实了 Idol 的二聚化。Idol 与 LDLR 的结合是依赖于 FERM 结构域的。Idol 的 FERM 结构域具有一段特殊的插入序列, 不存在于其他的包含 FERM 的蛋白中。二级结构显示, 这是一段 PTB 结构域, 与 LDLR 家族的支架蛋白 DAB1 和 ARH 同源<sup>[25]</sup>。突变实验显示 Idol 的 PTB 结构域与 LDLR 的胞内段相互结合<sup>[22,23]</sup>。还发现了 Idol 与 ARH 在结合 LDLR 上的差异。不同于 ARH, NPXY 内吞结构域对 Idol 与 LDLR 的结合及后续的降解不是必要的。

## 3 Idol 介导 LDLR 泛素化降解的机制

Zelcer 等<sup>[9]</sup>发现过表达 Idol 后, LDLR 的泛素化明显增强。Idol 的 RING 结构域的 C387A 位点突变能使其失去 E3 泛素连接酶的活性, 不会对 LDLR 产生调节作用。突变实验显示, LDLR 的 K830 和 C839 是 Idol 介导的泛素锚定位点<sup>[9]</sup>。与其他的 E3

泛素连接酶一样,Idol 除了能介导 LDLR 的泛素化外,还能介导自身的泛素化。然而,Idol 的自身降解和 LDLR 的降解是通过不同途径的。利用蛋白酶体和溶酶体的抑制剂发现,LDLR 的泛素化降解是依赖于溶酶体的,而 Idol 的自身泛素化降解是依赖于蛋白酶体的<sup>[9]</sup>。

Scotti 等<sup>[17]</sup>以及 Sorrentino 等<sup>[26]</sup>利用实时的单颗粒转运技术,电子显微镜等技术以及药理学方法研究了 Idol 介导 LDLR 内陷入细胞并转运到溶酶体的途径。发现 Idol 介导的 LDLR 的内陷不依赖于常见的网格蛋白、小凹蛋白、巨胞饮以及动力蛋白等内吞途径,是依赖于另一个介导内吞作用的蛋白 epsin 的。而 PCSK9 是通过网格蛋白介导的内吞途径使 LDLR 内陷入细胞的。他们的研究还显示细胞内泛素化的 LDLR 能够通过 ESCRT0 的 HGS 和 ESCRT1 的 TSG101 被 ESCRT 复合体识别,并被 USP8 去泛素化,进而进入多囊泡体(MVB),转运到溶酶体降解。Zhang 等<sup>[27]</sup>研究显示泛素的 K48 和 K63 位点参与了 LDLR 的溶酶体降解。

4 Idol 介导的 VLDLR 和 ApoER2 泛素化降解

LDLR 家族包括很多成员,具有多方面的生理功能,包括脂代谢、Wnt 信号通路以及神经系统等方面<sup>[28, 29]</sup>。最近的研究显示,除了 LDLR,Idol 还能介导泛素化降解另外两个 LDLR 家族成员 VLDLR 和 ApoER2<sup>[22, 30]</sup>。Idol 可以与 VLDLR 和 ApoER2 的胞内段结合,介导他们的泛素化降解。内源性的 VLDLR 和 ApoER2 对细胞胆固醇水平、Idol 的表达以及 LXR 的活性非常敏感。激活 LXR 或者过表达 Idol 可以在体外培养的多种细胞中介导 VLDLR 和 ApoER2 的表达下调,包括胶质瘤细胞、成纤维细胞以及原代大鼠海马神经元<sup>[30]</sup>。LXR 的激动剂可以使小鼠的白色脂肪组织的 VLDLR 表达下调<sup>[30]</sup>,还能少量减少大脑的 VLDLR 的水平<sup>[31]</sup>。VLDLR 和 ApoER2 除了在脂代谢方面的作用外,对大脑的神经元迁移也有重要作用<sup>[29]</sup>。细胞实验显示,激活 LXR 可以降低 Reelin 与 VLDLR 的结合,减少下游 Dab1 的磷酸化,影响 Reelin 信号通路的功能<sup>[30]</sup>。LXRαβ<sup>-/-</sup>的小鼠表现出了神经元结构和功能的异常。Idol 在大脑发育中的作用还需要更多的实验证实。

5 Idol 的生理功能

目前还没有对 Idol 基因缺陷小鼠代谢特点的研究

报道,因此介绍两个 Idol 的 mRNA 水平有明显变化的小鼠表型。LXRαβ<sup>-/-</sup>小鼠的小肠及巨噬细胞的 Idol 表达显著降低,LDLR 的蛋白水平显著升高,但是在肝脏变化很小<sup>[9]</sup>。给予小鼠药理剂量的 LXR 激动剂可以增加小肠和巨噬细胞 Idol 的 mRNA 水平,降低 LDLR 的蛋白含量,但对肝脏没有影响。与 LXR 的作用不同,Npc1 和 ApoE 双基因敲除小鼠肝脏的 Idol 表达明显上调<sup>[18]</sup>,与此同时 PCSK9 的表达也明显上调,肝脏的 LDLR 含量明显降低,VLDL 的清除减少。肝脏 Idol 活性的调节及对脂代谢的影响还需要进一步的研究。

Idol 在人类的多种组织中表达,但是它在人类胆固醇代谢中的作用还不清楚。GWAS 研究发现,Idol 基因上的一些 SNP 与血浆总胆固醇(TC)及 LDLC 有关<sup>[32, 33]</sup>。Weissglas-Volkov 等<sup>[34]</sup>发现 Idol 基因编码区的 N342S 与 LDLR 的降解活性有关。342 位氨基酸残基位于 Idol 的 FERM 结构域,与 Idol 和 LDLR 的结合有关。N342 较 S342 有更高的降解 LDLR 的活性。在墨西哥的高脂血症的人群中,S342 的纯合子血浆胆固醇水平降低 7%,这可能与肝脏 LDLR 的蛋白上调有关。可见 N342S 与高胆固醇血症相关<sup>[34]</sup>。Sorrentino 等<sup>[35]</sup>利用 GWAS 发现在荷兰人中,Idol 的 R266X 使 Idol 完全丧失功能,不能促进 LDLR 的泛素化及后续的降解。与 Idol 功能丧失一致,含有这个位点突变的人群血浆 LDL-C 的水平降低。但是 Sorrentino 等在荷兰人中没有发现 N342S 与血浆胆固醇水平相关。这些研究显示,人类 Idol 的活性与血浆 LDL 的水平有关。

他丁类药物是目前临床上较为常用的降胆固醇药物。它们通过抑制 HMG-CoA 还原酶活性,抑制细胞内胆固醇的合成,进而使 LDLR 的表达上调,摄取更多的胆固醇,从而降低血浆胆固醇水平。高剂量的他丁类药物会使 PCSK9 的表达上调,而 PCSK9 能转录后下调 LDLR。PCSK9 的表达上调是他丁类药物的一个明显的副作用。Dong 等<sup>[36]</sup>发现,他丁类药物对 PCSK9 和 Idol 的作用是相反的。他们用他丁类药物刺激人的肝癌细胞系及大鼠和仓鼠的原代肝细胞,发现在 PCSK9 表达上调的同时,Idol 的 mRNA 水平显著降低,并表现出剂量依赖性。而 LXR 的激动剂在这些细胞中可以同时上调 PCSK9 和 Idol 的表达。Dong 等<sup>[36]</sup>用 siRNA 下调 HepG2 细胞的 Idol 后发现,Idol 敲低组 LDLR 的蛋白水平上调了 60%。更重要的是,洛伐他丁和阿托伐他丁升高 LDLR 的作用在 Idol 敲低组减低了。可见抑制肝脏的 Idol 表达可能是他丁类药物降低 LD-



LR 水平的另一个机制。

Idol 在肠道也有表达。Engelking 等<sup>[19]</sup>发现抑制小肠胆固醇吸收的药物依折麦布能上调 SREBPs、HMGCR 及 LDLR 的表达,同时下调 Idol 的表达。同时应用依折麦布和 LXR 的激动剂后,依折麦布则不能发挥下调 Idol,上调 LDLR 表达的作用。另外,依折麦布上调 LDLR 是不依赖于 PCSK9 的。可见,Idol 在肠道胆固醇调节中可能也存在着作用。

丙型肝炎的病原体 HCV 可以引起多种人类疾病,包括急性慢性肝炎、肝硬化、肝细胞癌等。尽管调节 HCV 进入肝细胞的具体机制还不清楚,但 LDLR 已被证实参与摄取 HCV 颗粒的过程。Zeng 等<sup>[37]</sup>发现,LXR 可以通过 Idol 影响 HCV 的感染。Huh7.5.1 细胞表达外源性的 Idol 后能抵抗 HCV 感染。给予 Huh7.5.1 细胞 LXR 的激动剂可以抑制 HCV 感染,并呈剂量依赖性。同时给予 LXR 的激动剂及 HCV RNA 复制的抑制剂后,产生相加效应。可见,LXR 等药物能通过刺激 Idol 的表达产生抗 HCV 的效应。

胶质瘤 (GBM) 是一种常见的恶性肿瘤,表皮生长因子受体 (EGFR) 的突变 EGFRⅧ及 PI3K 的过度激活在 GBM 中很常见。他们可以刺激肿瘤的生长和存活,包括通过 SREBP-1 诱导的脂质生成途径。Guo 等<sup>[38]</sup>利用 GBM 细胞系、异种移植模型及 GBM 的临床样本研究发现 PI3K/SREBP-1 介导的肿瘤存活途径是依赖于 LDLR 的。在体内的 GBM 模型中应用 LXR 的激动剂,一方面可以通过 Idol 介导 LDLR 降解,另一方面可以诱导 ABCA1 这种胆固醇外流相关蛋白表达上调,从而促进肿瘤细胞的存活。可见 Idol 在肿瘤方面也存在着一一定的作用。

## 6 Idol 与 PCSK9 降解 LDLR 的比较

Idol 和 PCSK9 是目前发现的两个非常重要的转录后调控 LDLR 的蛋白。它们都能够促进 LDLR、VLDLR、ApoER2 的降解,但是作用机制是不同的。在 Idol 敲除的 ES 细胞上,PCSK9 依然可以降解 LDLR<sup>[15]</sup>。PCSK9 主要受到 SERBP2 的调控<sup>[39]</sup>,而 Idol 主要受到 LXR 的调控<sup>[9]</sup>。PCSK9 是一种分泌蛋白,它与 LDLR 胞外段的 EGF-A 结构域结合,而 Idol 存在于细胞内,通过 FERM 结构域与 LDLR 的胞内段结合<sup>[22]</sup>。PCSK9 通过网格蛋白介导的内吞途径使 LDLR 内陷,转运到溶酶体降解。而 Idol 诱导 LDLR 内陷是不依赖于网格蛋白、小凹蛋白、巨胞饮以及动力蛋白等内吞途径,是依赖于另一个介导内吞作用的蛋白 epsin 的。并且要将 LDLR 泛素化后

被 ESCRT 复合体识别,经 USP8 去泛素化,进入 MVB,再转运到溶酶体降解<sup>[17, 26]</sup>。PCSK9 和 Idol 对他丁类药物的反应性也不相同。高剂量的他丁类药物可以上调 PCSK9,同时下调 Idol 的表达<sup>[36]</sup>。

## 7 总结和展望

本文主要介绍了一个转录后调控 LDLR 的新蛋白 Idol。它可以介导 LDLR 的泛素化及溶酶体降解。LXR-Idol-LDLR 轴在脂代谢方面发挥着很多重要的作用,还可能是他丁类药物发挥作用的另一个机制,成为临床上治疗血脂紊乱的潜在药物靶点。Idol 在 HCV 感染、GBM、神经细胞的生长等方面也发挥着重要作用。但是,目前还有很多问题没有解决。比如 LDLR 的内陷途径还不清楚,缺乏 Idol 缺陷及过表达的动物模型,缺乏流行病学上 Idol 与疾病关联的调查研究,Idol 在中枢神经系统等脂代谢以外的功能还需要进一步的研究。

### [参考文献]

- [1] Brown MS and Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis[J]. Science, 1986, 232(4746): 34-47.
- [2] Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, et al. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein[J]. Annu Rev Genet, 1990, 24 133-170.
- [3] Ishibashi S, Brown MS, Goldstein JL, et al. Hypercholesterolemia in low density lipoprotein receptor knockout mice and its reversal by adenovirus-mediated gene delivery[J]. J Clin Invest, 1993, 92 (2): 883-893.
- [4] Goldstein JL and Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway [J]. Nature, 1990, 343(6257): 425-430.
- [5] 龚惠琴,吴琪,文红艳,等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 基因多态性的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(4): 380-384.
- [6] Kwon HJ, Lagace TA, McNutt MC, et al. Molecular basis for LDL receptor recognition by PCSK9[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(6): 1 820-825.
- [7] Zhang DW, Garuti R, Tang WJ, et al. Structural requirements for PCSK9-mediated degradation of the low-density lipoprotein receptor [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(35): 13 045-050.
- [8] Zhang DW, Lagace TA, Garuti R, et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation [J]. J Biol Chem, 2007, 282 (25): 18 602-612.
- [9] Zelcer N, Hong C, Boyadjian R, et al. LXR regulates cholesterol uptake through Idol-dependent ubiquitination of the LDL receptor [J]. Science, 2009, 325(5 936): 100-104.
- [10] Sorrentino V and Zelcer N. Post-transcriptional regulation of lipo-

- protein receptors by the E3-ubiquitin ligase inducible degrader of the low-density lipoprotein receptor[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23(3): 213-219.
- [11] Zhang L, Reue K, Fong LG, et al. Feedback regulation of cholesterol uptake by the LXR-IDOL-LDLR axis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(11): 2 541-546.
- [12] Horton JD, Goldstein JL and Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver [J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(9): 1 125-131.
- [13] Im SS and Osborne TF. Liver x receptors in atherosclerosis and inflammation[J]. *Circ Res*, 2011, 108(8): 996-1 001.
- [14] Olsson PA, Korhonen L, Mercer EA, et al. MIR is a novel ERM-like protein that interacts with myosin regulatory light chain and inhibits neurite outgrowth [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274 (51): 36 288-292.
- [15] Scotti E, Hong C, Yoshinaga Y, et al. Targeted disruption of the idol gene alters cellular regulation of the low-density lipoprotein receptor by sterols and liver x receptor agonists[J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(9): 1 885-893.
- [16] Do HT, Tselykh TV, Mäkelä J, et al. Fibroblast growth factor-21 (FGF21) regulates low-density lipoprotein receptor (LDLR) levels in cells via the E3-ubiquitin ligase Mylip/Idol and the Canopy2 (Cnpy2)/Mylip-interacting saposin-like protein (Msap) [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(16): 12 602-611.
- [17] Scotti E, Calamai M, Goulbourne CN, et al. IDOL stimulates clathrin-independent endocytosis and MVB-mediated lysosomal degradation of the LDLR[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(8): 1 503-514.
- [18] Ishibashi M, Masson D, Westerterp M, et al. Reduced VLDL clearance in Apoe (-/-) Npc1 (-/-) mice is associated with increased Pcsk9 and Idol expression and decreased hepatic LDL-receptor levels[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(9): 2 655-663.
- [19] Engelking LJ, McFarlane MR, Li CK, et al. Blockade of cholesterol absorption by ezetimibe reveals a complex homeostatic network in enterocytes[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(7): 1 359-368.
- [20] Bretscher A, Edwards K and Fehon RG. ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(8): 586-599.
- [21] Deshaies RJ and Joazeiro CA. RING domain E3 ubiquitin ligases [J]. *Annu Rev Biochem*, 2009, 78: 399-434.
- [22] Calkin AC, Goult BT, Zhang L, et al. FERM-dependent E3 ligase recognition is a conserved mechanism for targeted degradation of lipoprotein receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(50): 20 107-112.
- [23] Sorrentino V, Scheer L, Santos A et al. Distinct functional domains contribute to degradation of the low density lipoprotein receptor (LDLR) by the E3 ubiquitin ligase inducible Degradator of the LDLR (IDOL)[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(34): 30 190-199.
- [24] Zhang L, Fairall L, Goult BT, et al. The IDOL-UBE2D complex mediates sterol-dependent degradation of the LDL receptor [J]. *Genes Dev*, 2011, 25(12): 1 262-274.
- [25] Stolt PC, Jeon H, Song HK, et al. Origins of peptide selectivity and phosphoinositide binding revealed by structures of disabled-1 PTB domain complexes[J]. *Structure*, 2003, 11(5): 569-579.
- [26] Sorrentino V, Nelson JK, Maspero E, et al. The LXR-IDOL axis defines a clathrin-, caveolae-, and dynamin-independent endocytic route for LDLR internalization and lysosomal degradation [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(8): 2 174-184.
- [27] Zhang L, Xu M, Scotti E, et al. Both K63 and K48 Ubiquitin Linkages Signal Lysosomal Degradation of the LDL Receptor[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(5): 1 410-420.
- [28] Pinson KI, Brennan J, Monkley S, et al. An LDL-receptor-related protein mediates Wnt signalling in mice [J]. *Nature*, 2000, 407(6 803): 535-538.
- [29] Trommsdorff M, Gotthardt M, Hiesberger T, et al. Reeler/Disabled-like disruption of neuronal migration in knockout mice lacking the VLDL receptor and ApoE receptor 2[J]. *Cell*, 1999, 97(6): 689-701.
- [30] Hong C, Duit S, Jalonon P, et al. The E3 ubiquitin ligase IDOL induces the degradation of the low density lipoprotein receptor family members VLDLR and ApoER2 [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(26): 19 720-726.
- [31] Suon S, Zhao J, Villarreal SA, et al. Systemic treatment with liver X receptor agonists raises apolipoprotein E, cholesterol, and amyloid-beta peptides in the cerebral spinal fluid of rats [J]. *Mol Neurodegener*, 2010, 5: 44.
- [32] Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids [J]. *Nature*, 2010, 466(7 307): 707-713.
- [33] Chasman DI, Paré G, Mora S, et al. Forty-three loci associated with plasma lipoprotein size, concentration, and cholesterol content in genome-wide analysis [J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(11): e1000 730.
- [34] Weissglas-Volkov D, Calkin AC, Tusie-Luna T, et al. The N342S MYLIP polymorphism is associated with high total cholesterol and increased LDL receptor degradation in humans [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(8): 3 062-071.
- [35] Sorrentino V, Fouchier SW, Motazacker MM, et al. Identification of a loss-of-function inducible degrader of the low-density lipoprotein receptor variant in individuals with low circulating low-density lipoprotein [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(17): 1 292-297.
- [36] Dong B, Wu M, Cao A, et al. Suppression of Idol expression is an additional mechanism underlying statin-induced up-regulation of hepatic LDL receptor expression [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(1): 103-110.
- [37] Zeng J, Wu Y, Liao Q, et al. Liver X receptors agonists impede hepatitis C virus infection in an Idol-dependent manner [J]. *Antiviral Res*, 2012, 95(3): 245-256.
- [38] Guo D, Reinitz F, Youssef M, et al. An LXR agonist promotes glioblastoma cell death through inhibition of an EGFR/AKT/SREBP-1/LDLR-dependent pathway [J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(5): 442-456.
- [39] Horton JD, Cohen JC and Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50 Suppl: S172-177.